

**ÜBER DEN HEMMENDEN EFFEKT VON PHENTOLAMIN
AUF DIE DIAZEPAMINDUZIERTER WACHSTUMSHORMON-
(GH)-SEKRETION UND DIE UNVERÄNDERTE PROLAKTIN-
(PRL)-SEKRETION NACH DIAZEPAMGABE
BEIM MENSCHEN**

ULRIKE VOLKE-TREUSCH

1986

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Über den hemmenden Effekt von Phentolamin auf die
diazepaminduzierte Wachstumshormon-(GH)-Sekretion
und die unveränderte Prolaktin-(PRL)-Sekretion nach
Diazepamgabe beim Menschen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrike Volke-Treusch

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.H.Hippius

Dekan : Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 22.5.1986

Für die vielfache Hilfe, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit gewährt wurde, möchte ich mich herzlich bedanken.

Inbesondere gilt dies für:

Herrn Prof. Dr. med. H. Hippius

Herrn Prof. Dr. med. N. Matussek

Herrn Oberarzt Dr. med. G. Laakmann

Frau A. Eichmeier

INHALTSVERZEICHNIS

<u>A</u>	<u>EINLEITUNG</u>	Seite
	Auswirkungen auf die Hormonsekretion des Hypophysenvorderlappens durch verschiedene Psychopharmaka	6
<u>B</u>	<u>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG</u>	
1.	Die Beeinflussung der GH-Sekretion durch zentralnervös wirkende Substanzen und die dabei beteiligten Neuronensysteme	9
2.	Die diazepaminduzierte GH-Sekretion und die dabei beteiligten Neuronensysteme beim Menschen	11
3.	Ziel der vorliegenden Arbeit	13
<u>C</u>	<u>VERSUCHSAUFBAU</u>	
1.	Auswahl der Probanden	15
2.	Untersuchungskonzept	16

	Seite
3. Versuchsablauf	18
- Blutentnahmen	19
- Puls- und Blutdruckmessung	19
- EKG-Schreibung	20
4. Testsubstanzen und Applikation	20
5. Serumhormonspiegelbestimmungen und Methoden	23
6. Statistische Methoden	23

D ERGEBNISSE

I Ergebnisse der Voruntersuchungen	25
1. GH-Sekretion der Diazepamresponder nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.	26
2. GH-Sekretion der Diazepamnonresponder nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.	26
3. GH-Mittelwertskurven von Diazepamrespon- dern und Diazepamnonrespondern nach Ver- abreichung von Diazepam 10 mg i.v.	31

4. Nebenwirkungen nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.	32
5. Vergleich der Diazepamresponder und Diazepamnonresponder nach Verabrei- chung von Diazepam 10 mg i.v.	33
6. GH-Sekretion der Diazepamnonrespon- der nach Verabreichung von Desimipramin (DMI) 75 mg i.m.	34
 II Vergleich der GH-Sekretion nach Verabrei- chung von Diazepam 10 mg i.v. und Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.	
1. GH-Sekretion der Probanden R1 bis R6 (Diazepamresponder) nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.	36
2. GH-Mittelwertskurven der Probanden R1 bis R6 (Diazepamresponder) nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. und Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.	39

	Seite
3. Ergebnisse der Messungen von Blut- druck-, Puls- und EKG-Schreibung	40
4. Nebenwirkungen nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.	44
5. Statistischer Vergleich	45
III Vergleich der Prolaktin-(PRL)-Hormon- sekretion nach Verabreichung von Placebo i.v., Diazepam 10 mg i.v. und Metuclo- zepam 30 mg p.o.	47
1. Prolaktinsekretion nach Verabreichung von Placebo i.v.	47
2. Prolaktinsekretion nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.	50
3. Prolaktinsekretion nach Verabreichung von Metuclozepam 30 mg p.o.	50

	Seite
4. PRL-Mittelwertskurven nach Verabreichung von Placebo i.v., Diazepam 10 mg i.v. und Metuclazepam 30 mg p.o.	55
5. Vergleich der PRL-Sekretion nach Verabreichung von Placebo i.v., Diazepam 10 mg i.v. und Metuclacepam 30 mg p.o.	58
<u>E DISKUSSION</u>	60
<u>F ZUSAMMENFASSUNG</u>	62
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	64

A EINLEITUNG

Auswirkungen auf die Hormonsekretion des Hypophysenvorderlappens durch verschiedene Psychopharmaka

Unter der Annahme, daß Psychopharmaka die Funktion zentralnervöser, aminerges Neurone beeinflussen, wird die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Hypophysenvorderlappenhormonsekretion untersucht. Durch derartige Untersuchungen hofft man, Aufschluß über die dabei beteiligten Wirkmechanismen zu bekommen.

So konnte gezeigt werden, daß Antidepressiva, Benzodiazepine und Neuroleptika eine unterschiedliche Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone verursachen. Nach Untersuchungen von Laakmann et al (1982, 1984a und 1984b) führt zum Beispiel die Verabreichung Na-reuptake hemmender Antidepressiva wie Desimipramin und Nomifensin zu einer deutlichen Wachstumshormonstimulation wobei die Prolaktinsekretion kaum beeinflußt wird. Die umgekehrte Hormonsekretion wird durch 5-HT-reuptake hemmende Anti-

depressiva wie Chlorimipramin und Indalpine verursacht. Nach Verabreichung dieser Substanzen erfolgt eine deutliche Prolaktinsekretion ohne wesentliche GH-Stimulation. Auch die beiden Neuroleptika Haloperidol und Sulpiride, beides DA-Rezeptorenblocker, beeinflussen offensichtlich nicht die GH-Sekretion.

1975 berichteten Syvälähti und Kanto, daß auch Diazepam einen signifikanten GH-Anstieg verursacht. Trotz zahlreicher nachfolgender Untersuchungen blieb aber unklar, welche Neuronensysteme an der diazepaminduzierten GH-Sekretion beteiligt sind.

Auch eine von Laakmann et al 1982 durchgeführte Untersuchung konnte diese Frage nicht beantworten. Im Gegensatz zu Syvälähti und Kanto ergab sich, daß nur etwa die Hälfte der untersuchten Probanden eine durch Benzodiazepine stimulierbare GH-Sekretion zeigten. Die vorgesehene Untersuchung, ob der benzodiazepininduzierte GH-Anstieg durch NA- α -Rezeptorblockade unterdrückt werden kann, war deshalb nicht durchführbar.

Die vorliegende Arbeit ist der erneute Versuch,
herauszufinden, welche Mechanismen an der von
Syvälähti und Kanto berichteten diazepaminduzier-
ten GH-Stimulation beteiligt sind.

B FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

1. Die Beeinflussung der GH-Sekretion durch zentralnervös wirkende Substanzen und die dabei beteiligten Neuronensysteme

Nach bisherigen Untersuchungen kann angenommen werden, daß die Wirkung aminerger Neuronensysteme auf die GH-Sekretion beim Menschen nach den allgemeingültigen Grundsätzen nervöser Reizübertragung durch Transmitter erfolgt. Als Überträger-substanz müssen dabei folgende Transmitter in Betracht gezogen werden:

Noradrenalin	(NA)
Dopamin	(DA)
Serotonin	(5-HT)
Gamma-Amino- Hydroxybuturic-acid	(GABA)

So berichtet Martin et al 1977 über eine Beteiligung von dopaminergen, noradrenergen und serotonergen Neuronen, die möglicherweise durch die Freisetzung von hypothalamischen Releasinghormonen die hypophysäre GH-Sekretion anregen.

Boyd et al, 1970 und Gomez-Sanchez, 1972 berichten über eine GH-Stimulation nach Verabreichung von L-Dopa, ebenso wie Leebaw et al, 1978 nach Gabe von Dopamin.

Einen adrenergen Wirkmechanismus vermuten Lal et al 1975 und Matussek 1980, weil Clonidin, ein post-synaptischer NA- α -rezeptor-Stimulator, eine erhöhte GH-Sekretion verursachte. Auch das NA-reuptake hemmende Antidepressivum Desimipramin verursacht einen deutlichen GH-Sekretionsanstieg (Laakmann et al 1970; 1980).

Für eine Beteiligung serotonerger Mechanismen sprechen die Untersuchungen von Imura 1973 und Wirz-Justice et al 1976 mit 5-Hydroxy-tryptophan, wonach auch diese Substanz GH-stimulierend wirkt.

GABA-erge Mechanismen sind nach den Untersuchungen von Takahara et al 1977 mit γ -Hydroxy buturic acid und Fioretti et al 1978 mit γ -Amino-b-hydroxy buturic acid ebenfalls zu diskutieren. Nach Tamminga et al 1978 führt auch Muscimol und nach Koulu et al 1979 sowie Takahara et al 1980 Baclofen zu einer GH-Stimulation.

2. Die diazepaminduzierte GH-Sekretion und die dabei beteiligten Neuronensysteme beim Men- schen

Syvälathi und Kanto berichteten 1975, daß Diazepam eine signifikanten und dosisabhängigen GH-Sekretionsanstieg beim Menschen verursacht. Bei einer von Laakmann et al 1982 durchgeführten Untersuchung ergab sich jedoch, daß nur etwa die Hälfte aller untersuchten gesunden Probanden eine diazepaminduzierte GH-Sekretion aufweisen und demnach eine Einteilung in Diazepamresponder und Diazepamnonresponder vorgenommen werden kann. Eine Ursache für dieses unterschiedliche Sekretionsverhalten konnte nicht festgesellt werden. Auch gelang es bisher nicht zu klären, welche Neuronen bei der diazepaminduzierten GH-Sekretion beteiligt sind.

Nach Untersuchungen von Taylor et al 1969; Librink et al 1973; Haefely et al 1975; Costa et al 1975 und Fuxe et al 1975 gibt es auch bei der benzodiazepininduzierten Wachstumshormonsekretion Hinweise für eine dopaminerge, serotonerge, noradrenerge und GABA-erge Neuronenbeteiligung.

Andererseits wurde die diazepaminduzierte GH-Sekretion durch vorherige Gabe von Methysergid, einem Serotoninrezeptorblocker, nicht beeinflusst, sodaß Koulu et al 1979 folgerten, daß serotonerge Neuronen bei der diazepaminduzierten GH-Stimulation nicht beteiligt sind. Zu diesem Ergebnis gelangte auch Godin 1969.

Nachdem es mit Pimocid, einer primär Dopaminrezeptor-blockierenden Substanz gelungen war, den diazepaminduzierten GH-Anstieg zu hemmen, postulierten Koulu et al 1979, daß die diazepaminduzierte GH-Stimulation durch dopaminerge Neuronen vermittelt wird.

Den sich durch die Untersuchung von Fuxe et al 1975 ergebende Widerspruch (nach dieser Untersuchung könnte Diazepam möglicherweise als GABA-Agonist mit Hilfe GABA-erger Neuronen die dopaminerge Neuronenaktivität hemmen) versuchten Koulu et al dadurch zu erklären, daß GABA-erge Neuronen in bestimmten Hirnarealen hemmend, in anderen jedoch aktivierend wirken könnten.

3. Ziel der vorliegenden Arbeit

Trotz zahlreicher Untersuchungen gibt es bisher keine eindeutigen Ergebnisse über den, dem diazepaminduzierten GH-Anstieg zugrundeliegenden Wirkmechanismus. Nach vorsichtiger Wertung kann aber insgesamt davon ausgegangen werden, daß serotonerge Neuronen an der diazepaminduzierten GH-Sekretion nicht beteiligt sind.

GABA-erge Mechanismen scheinen nur indirekt beteiligt zu sein.

Die Tatsache, daß Pimozid die diazepaminduzierte GH-Sekretion hemmt, scheint auf einen dopaminergen Mechanismus hinzuweisen. Hier ist jedoch zu bedenken, daß Pimozid kein selektiver Dopamin-Rezeptorblocker ist, sondern auch eine hohe Affinität zu NA- α -rezeptoren hat (Peroutka et al 1977) und die GH-Sekretionshemmung auch durch Blockade noradrenerger Neurone verursacht sein könnte.

Nach den vorangegangenen Überlegungen war es denkbar, daß die diazepaminduzierte GH-Sekretion beim Menschen nicht nur durch die bisher angenommene dopaminerge Reizübertragung, sondern auch durch

Beteiligung noradrenerger Neurone verursacht werden könnte. Um diese Frage zu klären, sollte der Effekt von Phentolamin, einem selektiven noradrenergen α -Rezeptorblocker (Peroutka et al 1977), mit dem schon die GH-Sekretion nach Insulinhypoglykämie (Müller et al 1969) und DMI (Laakmann 1980) gehemmt werden konnte, auf die diazepaminduzierte GH-Sekretion untersucht werden. Wenn es möglich wäre, den diazepaminduzierten GH-Sekretionsanstieg beim Menschen durch NA- α -Rezeptorblockade zu unterdrücken, müßte auch ein noradrenerger Wirkmechanismus diskutiert werden.

Nach den Untersuchungen von Del Poco et al 1976, Lal et al 1975 und Laakmann et al 1979, führt die Verabreichung von DA-Agonisten wie L-Dopa, Dopamin und Nomifensin zu einer Hemmung der PRL-Sekretion. Dopamin-rezeptorblockierende Neuroleptika hingegen zeigen einen PRL-sekretionsstimulierenden Effekt (Martin et al 1977).

Durch gleichzeitige Messung der PRL-Sekretion nach Diazepamgabe hofften wir zusätzliche Informationen über die Wirkung von Diazepam auf dopaminerge Neuronen zu erhalten.

C VERSUCHSAUFBAU

1. Auswahl der Probanden

Wie sich in der Studie von Laakmann et al 1982 gezeigt hatte, kann nach Verabreichung von Diazepam nicht bei allen Probanden mit einer sicheren GH-Stimulation gerechnet werden. Von sechs Probanden konnten nur drei als GH-Responder nach Diazepam bezeichnet werden.

Für die vorliegende Untersuchung waren aber sechs gesunde Männer im Alter von 18 bis 35 Jahren notwendig, bei denen mit einer sicheren GH-Sekretion nach Diazepamverabreichung gerechnet werden konnte. Deshalb war eine selektierende Vortestung der Probanden erforderlich.

Aus der oben bereits angeführten Untersuchung über die benzodiazepininduzierte GH-Sekretion waren bereits drei mit Diazepam zuverlässig stimulierbare Probanden bekannt, die mit einer Aufnahme auch in diese Studie einverstanden waren.

Um die noch fehlenden drei stimulierbaren Probanden zu finden, wurden gesunde männliche Personen einer Testung mit Diazepam 10 mg i.v. unterzogen, und bei einer GH-Sekretion von mehr als 7,5 ng/ml

in die Studie aufgenommen. Um die noch fehlenden Diazepamresponder zu ermitteln, mußten fünf weitere Probanden getestet werden, sodaß unter Einbeziehung der vorangegangenen Studie sechs von elf Probanden als GH-Responder nach Diazepamgabe bezeichnet werden konnten.

2. Untersuchungskonzept

Nachdem durch die Vortestung die GH-Sekretion nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. bei den sechs Diazepamrespondern bereits bestimmt war, weiterhin die GH-Sekretion nach Placebo i.v. aus vielen Untersuchungen als bekannt vorausgesetzt werden konnte, war lediglich noch die GH-Sekretion nach Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v. zu untersuchen.

Um eine generelle GH-Stimulierbarkeit der fünf Diazepamnonresponder nachzuweisen, wurde die GH-Sekretion nach Verabreichung von Desimipramin (DMI) 75 mg i.m. bestimmt.

Diesen Ausführungen entsprechend wurde die GH-Sekretion nach folgenden Untersuchungen bestimmt:

GH-Sekretion nach:

- 1.) Diazepam 10 mg i.v. bei 11 Probanden
- 2.) Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.
bei sechs Diazepamrespondern
- 3.) Desimipramin (DMI) 75 mg i.m. bei fünf Diazepam-
nonrespondern

Die PRL-Sekretion wurde nur nach den Untersuchungen der sechs Diazepamresponder bestimmt. Im Unterschied zu den GH-Sekretionsuntersuchungen hielten wir bei der PRL-Sekretion auch eine Bestimmung nach Placebo i.v. für erforderlich.

Weiterhin sollte das Ergebnis der PRL-Sekretionsuntersuchungen nicht nur auf ein Benzodiazepinderivat bezogen werden, weshalb wir die PRL-Sekretion nach Verabreichung von Metuclacepam 30 mg p.o. aus Serumproben der Untersuchung Laakmann et al 1982 nachbestimmten. Somit wurde die PRL-Sekretion nach folgenden Untersuchungen bestimmt:

PRL-Sekretion nach:

- 1.) Diazepam 10 mg i.v. bei sechs Diazepamrespondern
- 2.) Diazepam 10 mg i.v. plus 60 mg Phentolamin i.v.
bei sechs Diazepamrespondern

3.) Placebo i.v. bei sechs Diazepamrespondern

4.) Metuclazepam 30 mg p.o. bei sechs Probanden

3. Versuchsablauf

Zu den im Liegen durchgeführten Untersuchungen kamen die Probanden zwischen 7.30 und 8.00 Uhr. Ein mindestens sechsstündiger Nachtschlaf war vorausgegangen und für den Vortag bestand Alkoholverbot. Nach dem Anbringen der EKG-Elektroden und der Manschette für die automatische Blutdruckmessung, wurde für die Blutentnahmen eine Plastikverweilkanüle in einer größeren Armvene placiert und fixiert. Diese Kanüle wurde während der Untersuchung durch Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten.

Die Probanden lagen alleine in einem Zimmer, blieben aber ständig überwacht. Die Überwachung und alle Messungen, einschließlich der Blutentnahmen wurden, um Irritationen zu vermeiden, von einem Nebenraum aus vorgenommen. Die Untersuchung begann mit der ersten Blutentnahme, die dem Zeitpunkt $t = -60$ entsprach.

Blutentnahmen:

Durch ein Infusionsschlauchsystem mit 3-Wegehahn, das an die Verweilkanüle angeschlossen war, konnten die Blutentnahmen vom Probanden unbemerkt, aus einem Nebenraum vorgenommen werden. Um Verdünnungseffekte wegen des mit isotoner Kochsalzlösung gefüllten Infusionssystems auszuschließen, wurden vor der eigentlichen Probeentnahme jeweils 10 ml Blut entnommen, die anschließend wieder zugeführt wurden.

Nach der Gewinnung von Basiswerten zu den Zeiten $t = -60$ und $t = 0$, erfolgten die Blutentnahmen bis $t = 90$ in 15-Minutenabständen zu den Zeiten: $t = 15$; $t = 30$; $t = 45$; $t = 60$; $t = 75$ und $t = 90$. Danach halbstündig zu den Zeiten: $t = 120$; $t = 150$ und $t = 180$.

Das Blut wurde nach seiner Gewinnung zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und in Eppendorfbehältern bis zur Analyse tiefgefroren.

Puls und Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde durch ein, mit einem Zeitgeber gekoppelten automatischen Meßsystem unblutig, in 15-Minutenabständen während des ganzen Versuches

gemessen und registriert. Das gleiche Meßsystem erlaubte auch die Aufzeichnung der Herzfrequenz.

EKG-Schreibung

Um eine, den Probanden nicht irritierende jederzeitige EKG-Schreibung zu gewährleisten, wurden an den Extremitäten und über der Ableitungsstelle von V4 Klebeelektroden angebracht. Wenn sich die für die EKG-Schreibung vorgesehenen Zeiten mit einer Blutdruckmessung oder Blutentnahme überschneiden, wurde das EKG fünf Minuten vor einer möglichen Irritation abgeleitet. Zeiten der EKG-Aufzeichnungen: $t = -30$, $t = -5$, $t = 20$, $t = 55$, $t = 115$, $t = 175$.

4. Testsubstanzen und Applikation

Für die Untersuchungen wurden folgende Pharmaka benutzt:

Physiologische Kochsalzlösung

- als kontinuierliche Infusion zum Offenhalten der Infusionsschlauchsystems und als Basislösung für die Applikation der anderen verwendeten Pharmaka.

Diazepam (Roche)

7-chlor-1,3-dihydro-1 methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-(-Diazepam)

Ampullen 10 mg

Metuclazepam (Kali-Chemie)

7-Brom-1-methyl-2-metoxymethyl-5-(2-chlorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid

Kapseln 10 mg

Pertofran (Geigy)

N-(-Methylaminopropyl)-iminodibenzylhydrochlorid
(Desimipramin-HCL)

Ampullen 25 mg

Regitin (Ciba)

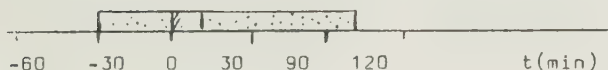
2-(N-p-Tolyl-N-m-hydroxyphenyl-aminomethyl)-2-imidazolin-methan-sulfonat (Phentolamin-methan-sulfonat)

Ampullen 10 mg

Die Medikamentenapplikation erfolgte bei $t = 0$, wobei das Metuclazepam als 3 Kapseln mit einem Glas Wasser eingenommen wurde, das Pertofran 75 mg

(3 Ampullen zu 25 mg in einer Spritze) durch eine intraglutäale Injektion verabreicht wurde und das Diazepam, intravenös über die bereits liegende Verweilkanüle durch einen Perfusor innerhalb 10 Minuten infundiert wurde.

Bei der Untersuchung Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v. wurde das Phentolamin über einen Perfusor kontinuierlich in der Zeit von $t = 30$ bis $t = 100$ verabreicht. Lediglich während der 10-minütigen Infusion von Diazepam in der Zeit von $t = 0$ bis $t = 10$ wurde die Phentolaminzufuhr unterbrochen.



 Phentolamininfusion

 Diazepaminfusion

5. Serumhormonspiegelbestimmungen und Methoden

Das entnommene Blut wurde nach seiner Gewinnung zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und in den für die geplanten Untersuchungen erforderlichen Mengen abgefüllt und tiefgefroren.

Bestimmung der Serumspiegel von GH

mit Radioimmunassay (CIS-Kitt) für alle Untersuchungen

Bestimmung der Serumspiegel von PRL

Mit Radioimmunassay (CIS Kitt) 30,4 InU 75/504 =
1 mg NIH - VLS 2

6. Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden folgende Methoden benutzt:

Prüfung auf Normalverteilung

David, H.A: Hartley, H.O. und Pearson, E.S.

Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene

Stichproben Friedman Test

Analytischer Vergleich der PRL-Sekretion nach
Placebo, Diazepam 10 mg i.v. und Metuclazepam
30 mg p.o. .

t-Test für paarweise angeordnete Meßwerte

Sachs, L.

Für den Vergleich der GH-Sekretion nach Diazepam 10 mg i.v. und Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

t-Test für verbundene Stichproben

Sachs, L.

Mittelwertsvergleich der GH-Sekretion nach Diazepam 10 mg i.v. bei Diazepamrespondern und Diazepamnonrespondern

Phasenhäufigkeitstest

Wallis und Moore

Untersuchungen auf Änderung von Puls und Blutdruck im zeitlichen Verlauf

Bestimmung von Flächenintegralen

Simpson, G.M.

Bestimmung der Gesamthormonsekretion der einzelnen Probanden nach Verabreichung der Testsubstanzen

D ERGEBNISSE

I Ergebnisse der Voruntersuchungen

Wie bereits ausgeführt, war eine Vortestung der Probanden mit Diazepam notwendig, um Diazepamnon-responder auszuschließen. Zur Stimulationsüberprüfung verabreichten wir 10 mg Diazepam i.v. Danach ergab sich die nachfolgende Übersicht:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
31	26	2	17	5	2	1	20	10	17	32
R1	R2	N1	R3	N2	N3	N4	N5	R4	R5	R6

In der ersten Zeile ist die Reihenfolge der Untersuchungen angegeben; darunter stehen die maximalen GH-Sekretionswerte und die Zuordnung zu den Gruppen.

R = Diazepamresponder N = Diazepamnonresponder

1. GH-Sekretion der Diazepamresponder nach
Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

In der nach Tabelle (1) erstellten Abbildung (1) ist die GH-Sekretion der einzelnen zu den Respondern eingeteilten Probanden dargestellt. Zu den Zeiten $t = -60$ und $t = 0$ werden basale GH-Sekretionswerte gemessen und wie gefordert haben alle Probanden eine ausreichende, mehrheitlich sogar eine gute GH-Sekretion nach Diazepamgabe.

2. GH-Sekretion der Diazepamnonresponder nach
Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

Die nach Tabelle (2) erstellte Abbildung (2) zeigt die GH-Sekretion der einzelnen, den Diazepamnonrespondern zugeteilten Probanden. Abgesehen von Proband N2, bei dem eine leichte Stimulations-tendenz mit einem Maximum von 4,7 bei $t = 45$ vermutet werden kann, werden bei den übrigen Probanden über den ganzen Untersuchungszeitraum konstante GH-Sekretionswerte bestimmt.

t	R1	R2	R3	R4	R5	R6	$\bar{x}$
-60	1,1	0,9	0,9	0,9	0,8	1,7	1,0
0	1,2	0,6	0,9	4,8	1,1	1,7	1,7
15	1,3	3,6	1,0	6,8	1,0	2,4	2,7
30	1,1	25,9	1,5	9,7	4,2	7,2	8,3
45	4,9	18,7	5,1	7,0	16,9	20,6	12,2
60	31,4	8,2	13,4	4,1	10,0	28,9	16,0
75	24,1	5,2	16,4	2,4	11,9	32,4	15,4
90	22,5	2,9	17,0	2,0	4,9	32,0	13,6
120	21,3	7,1	5,9	1,3	6,0	15,5	9,5

Tabelle 1 : GH (ng/ml) nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.
bei den Probanden R1 bis R6 (Responder)

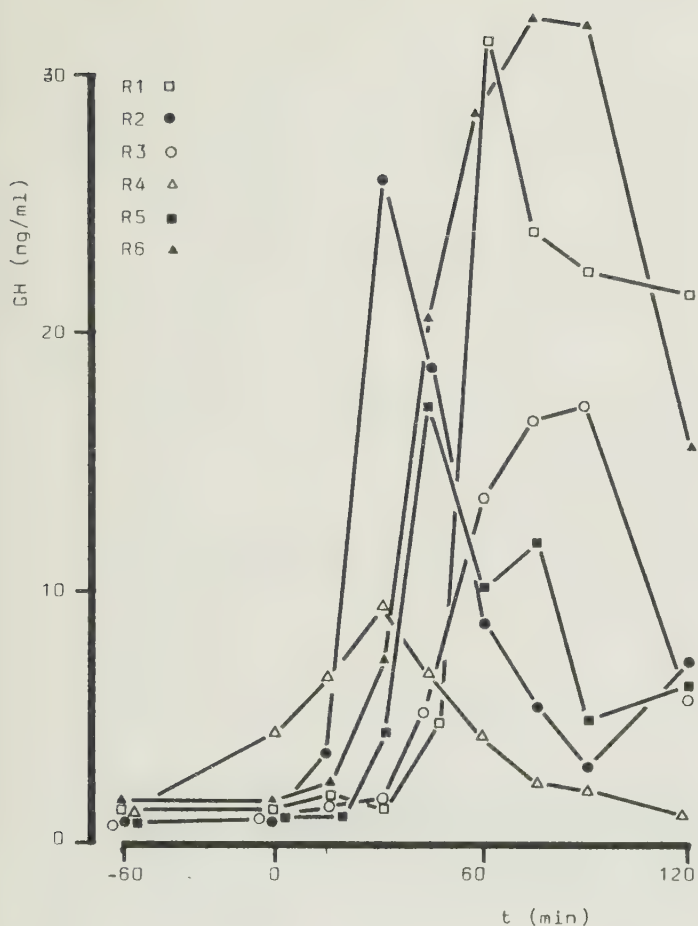


Abbildung 1: GH (ng/ml) der Probanden R1 bis R6 (Responder) nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

t	N1	N2	N3	N4	N5	$\bar{x}$
-60	1,1	1,0	1,1	0,7	1,4	1,1
0	1,7	0,9	0,9	1,1	1,5	1,2
15	0,9	1,5	0,8	0,8	1,1	1,0
30	2,0	3,2	1,9	1,1	0,9	1,8
45	2,3	4,7	2,2	1,0	0,9	2,2
60	1,4	4,2	1,1	1,1	0,8	1,7
75	1,1	2,6	0,9	0,7	0,8	1,2
90	1,0	1,2	0,8	0,9	1,0	1,0
120	1,0	2,2	0,9	0,7	0,9	1,1

Tabelle 2 : GH (ng/ml) der Probanden N1 bis N5 (Nonresponder)

nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

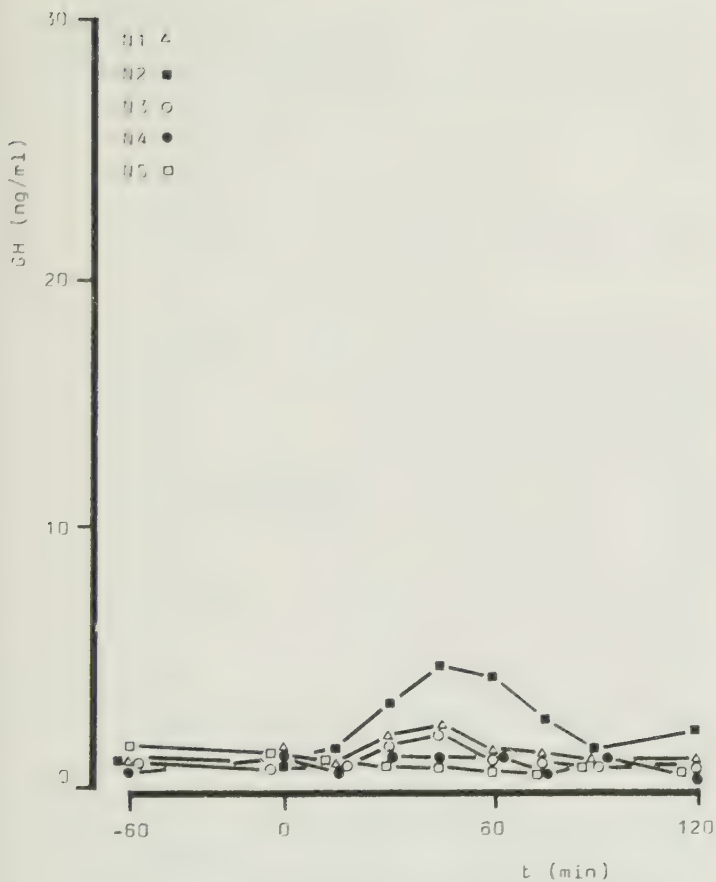


Abbildung 2: GH (ng/ml) der Probanden N1 bis N5 (Nonresponder) nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

3. GH-Mittelwertskurven von Diazepamrespondern und
Diazepamnonrespondern nach Verabreichung von Dia-
zepam 10 mg i.v.

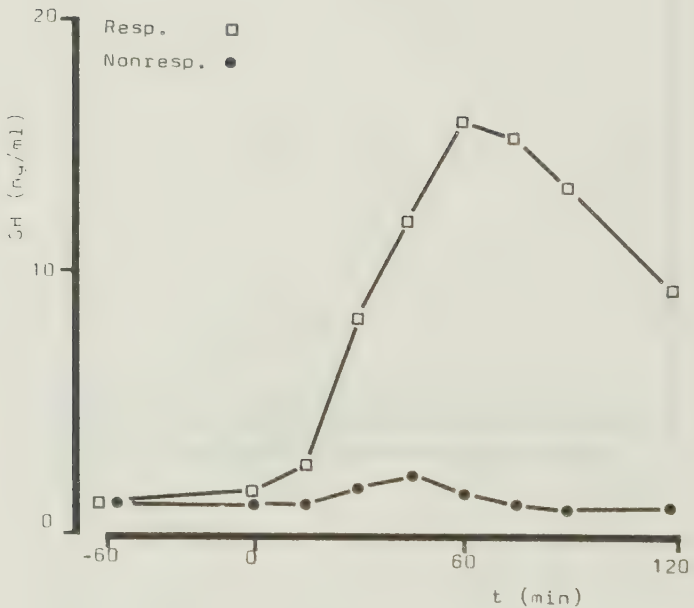


Abbildung 3: $\overline{\text{GH}}$ (ng/ml) nach Verabreichung von
Diazepam 10mg i.v. bei GH-Respondern und GH-Non-
respondern

4. Nebenwirkungen nach Verabreichung von
Diazepam 10 mg i.v.

- Proband R1 ist bei $t = 15$ tief eingeschlafen, bis $t = 90$ nur schwer weckbar;
- Proband R2 ist bei $t = 15$ eingeschlafen, kann aber jederzeit durch Ansprache geweckt werden;
- Proband R3 schläft ab $t = 30$ immer wieder ein, bei $t = 90$ wieder wach;
- Proband R4 leichte Müdigkeit bei $t = 30$;
- Proband R5 große Müdigkeit bei $t = 15$, bei $t = 30$ eingeschlafen, schwer weckbar;
- Proband R6 Müdigkeit bei $t = 15$, Doppelbilder, bei $t = 30$ fast eingeschlafen, bei $t = 60$ wieder wach.

5. Vergleich der Diazepamresponder und Diazepam-
nonresponder nach Verabreichung von Diazepam
10 mg i.v.

Wie nach den graphischen Darstellungen, sowohl der Einzel-, als auch der Mittelwertskurven angenommen werden kann, zeigt auch die statistische Auswertung ein eindeutiges Ergebnis. Für den statistischen Vergleich wurde der t-Test für unverbundene Stichproben gerechnet.

Der tabellierte Wert für den zweiseitigen Test für $t_{16;0,01} = 2,921$ wird vom errechneten Wert $t = 3,87$ deutlich überschritten und die beiden Gruppen unterscheiden sich demnach in ihrem Sekretionsverhalten signifikant auf dem 1 % Niveau.

6. GH-Sekretion der Diazepamnonresponder nach
Verabreichung von Desimipramin (DMI) 75 mg i.m.

Zum Nachweis der generellen GH-Stimulierbarkeit wurde den fünf Diazepamnonrespondern Desimipramin 75 mg i.m. verabreicht. Bei allen fünf Probanden ergab sich eine deutliche GH-Stimulation nach DMI mit Werten zwischen 8,7 ng/ml und über 30 ng/ml. Das Maximum liegt bei allen Probanden bei $t = 60$.

t	N1	N2	N3	N4	N5	$\bar{x}$
-60	0,9	1,6	1,1	1,6	0,9	1,2
0	0,8	1,4	1,1	4,7	0,8	1,7
30	11,9	3,5	2,1	12,7	18,0	9,6
45	18,7	8,5	9,5	13,4	30,0	16,0
60	19,7	8,6	11,1	22,0	30,0	19,3
75	17,4	9,1	8,7	21,2	21,2	15,5
90	11,7	6,7	5,4	22,4	11,5	11,5
120	8,8	3,1	3,0	12,4	0,7	5,6

Tabelle 6 : GH (ng/ml) der Probanden N1 bis N5 (Diazepamnonresponder) nach Verabreichung von DMI 75 mg i.m.

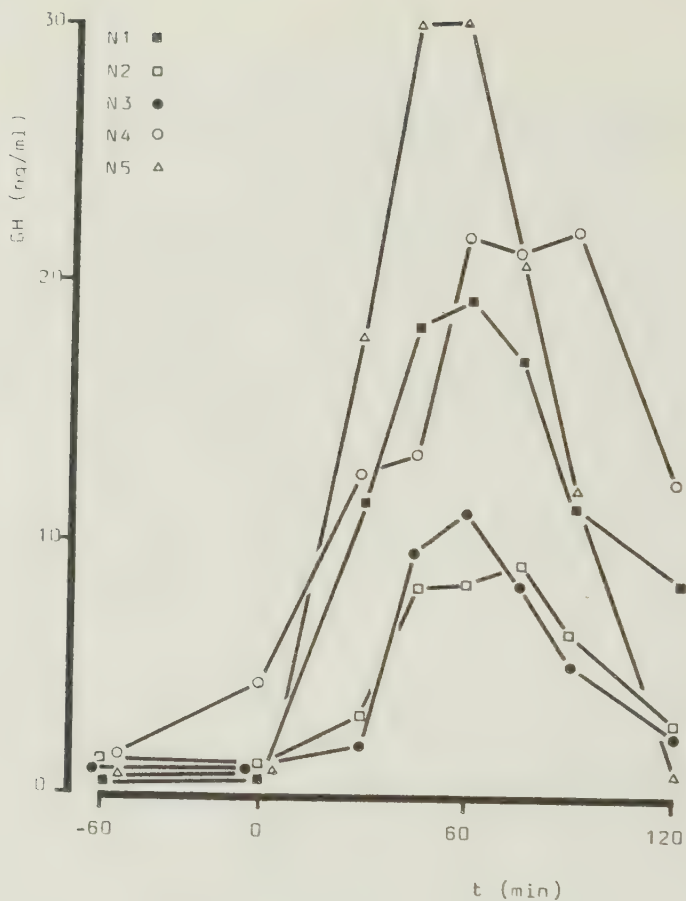


Abbildung 6: GH (ng/ml) der Probanden N1 bis N5 (Nonresponder) nach Verabreichung von Desimipramin (DMI) 75 mg i.m.

II Vergleich der GH-Sekretion nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. und Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

1. GH-Sekretion der Probanden R1 bis R6 (Diazepam-responder) nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

Wie aus Abbildung 4 und Tabelle 4 zu entnehmen ist, haben zu den Zeiten $t = 60$ und $t = 0$ mit einer Ausnahme alle Probanden eine basale GH-Sekretion um 1 ng/ml. Proband R3 zeigt eine konstante Sekretion von 3,5 ng/ml, die nach Versuchsbeginn kontinuierlich bis auf einen Wert von 0,9 ng/ml bei $t = 75$ abfällt und dann wieder einen Wert von 4 ng/ml erreicht. Bei den anderen Probanden ist lediglich bei Proband R5 mit einem Sekretionsmaximum von 5,7 ng/ml bei $t = 75$ und bei Proband R6 mit einer GH-Stimulation bei $t = 60$ auf einen Wert von 9,7 ng/ml eine Änderung des Sekretionsverhaltens zu erkennen. Proband R6 hatte bei der Untersuchung mit Diazepam 10 mg i.v. ohne zusätzliche Phentolamingabe eine mit 31,5 ng/ml auffallend hohe GH-Stimulation.

t	R1	R2	R3	R4	R5	R6	$\bar{x}$
-60	0,6	1,1	3,5	0,9	0,8	0,9	1,3
0	0,5	1,0	3,6	0,8	0,7	0,7	1,2
15	0,8	1,2	2,6	0,9	0,7	0,8	1,2
30	0,8	1,6	2,1	0,9	0,9	2,0	1,4
45	1,6	2,1	1,9	1,0	1,0	6,2	2,3
60	3,2	1,3	1,5	0,8	0,9	9,7	2,9
75	2,5	1,3	0,9	1,0	5,7	2,4	1,9
90	1,3	1,1	4,2	1,4	0,8	3,8	2,1
120	0,9	1,1	2,1	0,9	0,8	2,3	1,3

Tabelle 4 : CH (ng/ml) der der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.plus Phentolamin 60 mg i.v.

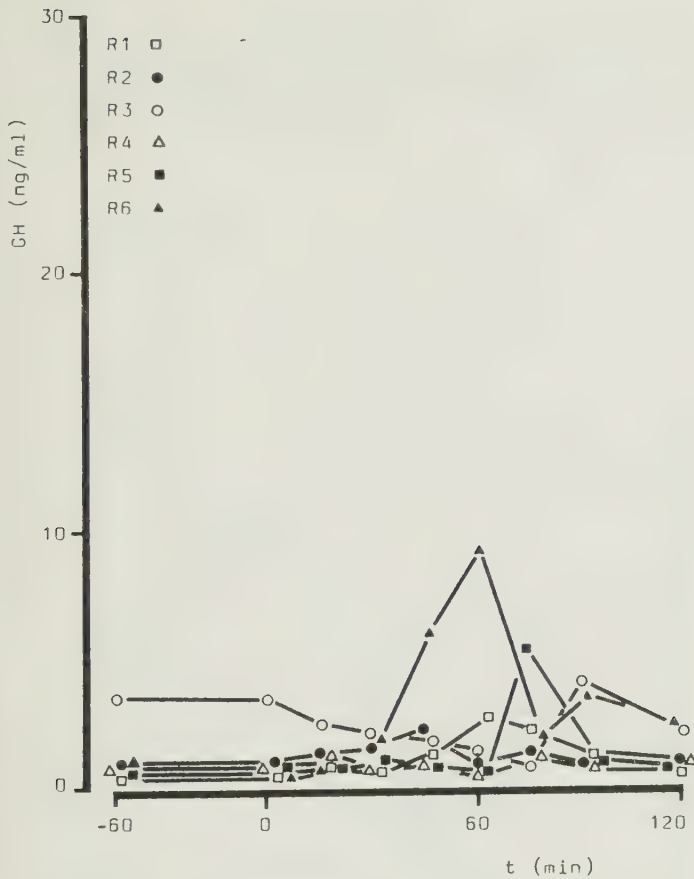


Abbildung 4: GH (ng/ml) der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10mg i.v. plus Phentolamin 60mg i.v.

2. GH-Mittelwertskurven der Probanden R1 bis R6 (Diazepamresponder) nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. und Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

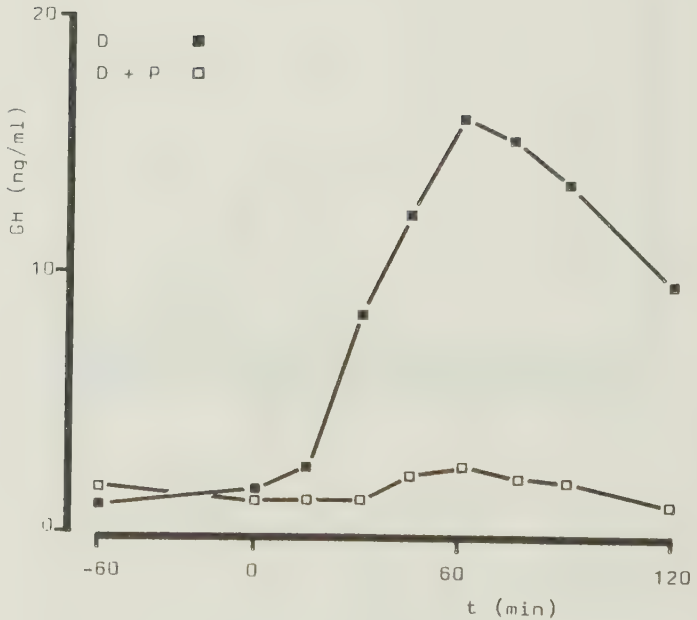


Abbildung 5: GH $\bar{x}$ (ng/ml) der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. und Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

3. Ergebnisse der Messungen von Blutdruck, Puls und EKG-Schreibung

In den vorausgegangenen, mit Diazepam durchgeführten, Untersuchungen hatten sich keinerlei Hinweise für eine Diazepam-bedingte Beeinflussung der Puls- und Blutdruckwerte ergeben. Gleiches gilt auch für das EKG.

Die Ergebnisse der Puls- und Blutdruckmessung nach zusätzlicher Verabreichung von Phentolamin 60 mg i.v. sind in den Tabellen 12 bis 14 aufgelistet. Zur statistischen Auswertung wurde der Phasenhäufigkeitstest von Wallis und Moore benutzt, mit dem Abweichungen einer Meßreihe bei zeitlicher Reihenfolge festgestellt werden können.

Dabei wird eine zu errechnende Prüfgröße:

$$\chi^2 = \frac{\left| n - \frac{2n-7}{3} \right| - 0,5}{\sqrt{\frac{16n-29}{90}}}$$

mit der Standardnormalverteilung verglichen. Für die von uns durchgeführten Untersuchungen ergeben sich keine signifikanten Abweichungen. Es wurden auch keine EKG-Veränderungen festgestellt.

t	R1	R2	R3	R4	R5	R6	$\bar{x}$
- 60	95	120	115	95	130	120	113
- 30	95	130	110	100	125	110	112
0	90	130	110	95	120	100	108
15	90	120	105	95	130	85	104
30	85	115	100	95	115	90	100
45	90	115	95	90	115	100	101
60	85	115	100	90	120	90	100
75	90	115	105	95	120	90	103
90	90	125	105	100	120	90	105
120	85	125	105	95	125	90	104
150	90	125	95	95	125	115	108
180	100	120	115	90	130	110	111

Tabelle 12 : Systolischer Blutdruck der Probanden R1 bis R6 nach

Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin
60 mg i.v.

t	R1	R2	R3	R4	R5	R6	$\bar{x}$
- 60	55	80	70	65	90	85	87
- 30	60	70	50	60	90	85	69
0	55	75	50	65	85	70	67
15	55	80	50	65	85	80	69
30	55	80	50	60	80	85	68
45	55	75	55	65	85	85	70
60	60	70	55	60	95	80	70
75	60	75	50	60	85	85	69
90	60	75	55	65	90	80	71
120	55	70	55	60	90	85	69
150	60	70	40	65	90	80	68
180	65	70	60	65	85	85	72

Tabelle 13 : Diastolischer Blutdruck der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

t	R1	R2	R3	R4	R5	R6	$\bar{x}$
- 60	65	68	55	66	78	64	66
- 30	65	66	61	60	67	60	63
0	64	62	60	84	60	60	66
15	70	72	62	60	74	68	68
30	66	72	74	60	66	60	65
45	64	72	62	60	68	56	64
60	60	68	59	60	68	64	63
75	64	72	59	55	68	60	63
90	60	60	55	60	64	58	60
120	65	64	55	54	76	68	64
150	65	60	55	60	72	68	63
180	65	60	55	60	64	56	60

Tabelle 14 : Pulswerte der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

4. Nebenwirkungen nach Verabreichung von Diazepam
10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

- Proband R1 bei t = 15 tief eingeschlafen, nur durch Berührung weckbar, t = 90 verstopfte Nase, Augenschmerzen;
- Proband R2 ab t = 15 schläft immer wieder ein, bei t = 75 wieder wacher;
- Proband R3 bei t = 15 eingeschlafen, t = 45 nur schwer weckbar, t = 90 wieder wacher;
- Proband R4 nach Regitingabe bei t = 30 Hitzegefühl, roter Kopf;
- Proband R5 Hitzegefühl nach Regitingabe, Müdigkeit nach Diazepam;
- Proband R6 t = 15 wird sehr müde;

5. Statistischer Vergleich

Für die statistische Auswertung dieser beiden Untersuchungen wurden nach der Simpsonregel die Flächenintegrale unter den GH-Sekretionskurven der einzelnen Probanden bestimmt. (Tabelle 5)

Die so ermittelten Flächen wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben gerechnet, da die verglichenen Werte bei den gleichen Probanden erhoben wurden.

Da der errechnete Wert $t = 4,52$ den Tabellenwert $t_{(5;0,01)} = 4,032$ überschreitet, besteht ein auf dem 1 % Niveau signifikanter Unterschied der GH-Sekretion in diesen beiden Untersuchungen.

GH-Sekretion R1 R2 R3 R4 R5 R6 Ges.-Aussch.

Diazepam 10 mg 1707 1059 1032 548 932 2350 7628

i.v.

Dia. 10 mg i.v.+ 180 165 279 122 198 420 1364

Phent. 60 mg i.v.

Tabelle 5 : GH-Gesamtsekretion (flächenintegrale $\mu\text{U/ml/min}$) der Pro-
 banden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg
 i.v. und Diazepam 10 mg i.v. plus Phentolamin 60 mg i.v.

III Vergleich der Prolaktin-(PRL)-Hormonsekretion nach Verabreichung von Placebo i.v., Diazepam 10 mg i.v. und Metuclozepam 30 mg p.o.

Die Prolaktin-(PRL)-Hormonsekretion der sechs Diazepamresponder wurde nach Verabreichung von Placebo und Diazepam 10 mg i.v. gemessen. Zusätzlich bestimmten wir die Prolaktinsekretion aus dem Serum der sechs Probanden, denen in der vorangegangenen Untersuchung von Laakmann et al 1982 Metuclozepam 30 mg p.o. verabreicht worden war.

1. Prolaktinsekretion nach Verabreichung von Placebo i.v.

Nach Gabe von Placebo ergab sich keine wesentliche Änderung der Prolaktinsekretion. Dies gilt auch für Proband R3, dessen Sekretion insgesamt zwar höher liegt, aber sich im zeitlichen Verlauf kaum ändert. Auffällig ist die PRL-Sekretion von Proband R5 mit Sekretionsschwankungen um 200 $\mu\text{U/ml}$.

t	R1	R2	R3	R4	R5	R6	$\bar{x}$
-60	109	116	427	133	109	239	189
0	101	69	356	88	75	191	147
30	93	70	312	95	87	143	133
60	106	77	306	107	75	188	143
90	155	77	303	119	337	185	196
120	131	78	275	89	105	140	138
150	125	69	252	88	283	115	155
180	104	65	328	110	284	129	170

Tabelle 7 : PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden R1 bis R6 nach Verab-

reichung von Placebo i.v.

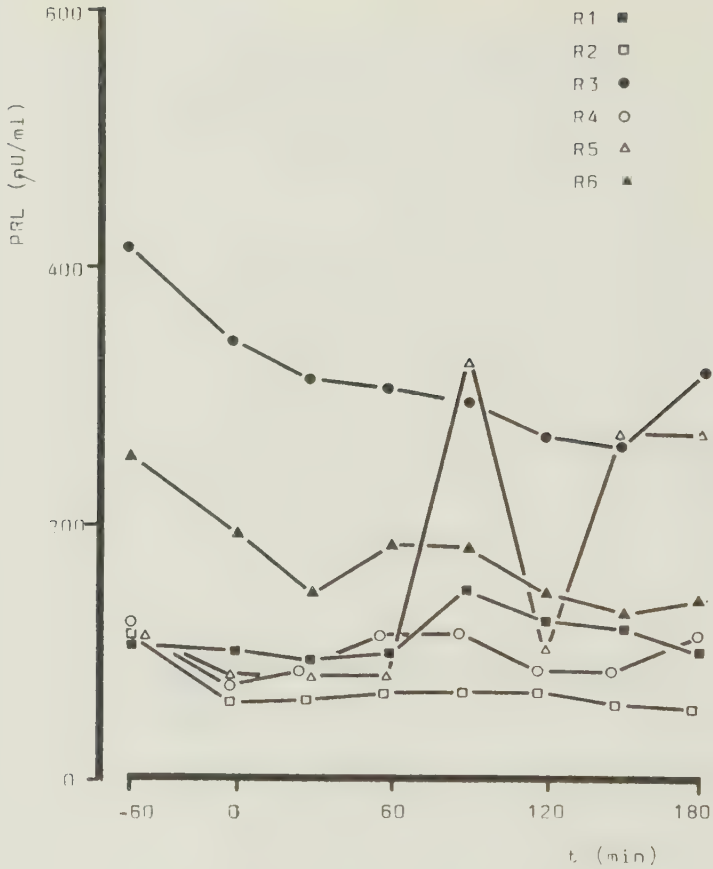


Abbildung 7: PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Placebo i.v.

2. PRL-Sekretion nach Verabreichung von Diazepam

10 mg i.v.

Nach der Gabe von 10 mg i.v. kommt es bei vier der sechs Probanden zu einer erkennbaren PRL-Stimulation, die offensichtlich kurz nach der Diazepamgabe beginnt. Die Probanden R3 und R5 zeigen keine Änderung ihres Sekretionsverhaltens (Tab. 8; Abb. 8).

3. PRL-Sekretion nach Verabreichung von Metoclozepam 30 mg p.o.

Nach der oralen Verabreichung von 30 mg Metoclozepam kommt es bei drei der Probanden zu keiner Änderung der PRL-Sekretion. Die Probanden R1 und R6 haben eine Stimulation um etwa $100 \mu\text{U/ml}$ zwischen $t = 30$ und $t = 120$. Proband R3 mit seiner ohnehin hohen Basissekretion hat bei $t = 90$ einen überschießenden PRL-Sekretionsanstieg um etwa $400 \mu\text{U/ml}$ auf einen Wert nahe $800 \mu\text{U/ml}$, wobei die PRL-Sekretion während des Meßzeitraums auch nicht mehr abfällt (Tab. 9; Abb. 9).

	- 60	0	30	60	90	120	150	180
R1	195	150	196	376	326	290	268	172
R2	144	112	251	237	140	126	157	139
R3	398	346	335	350	354	355	395	426
R4	153	94	103	135	180	168	126	189
R5	176	92	99	109	90	86	114	88
R6	269	206	296	338	265	214	174	196
$\bar{x}$	233	167	213	258	226	207	206	202

Tabelle 8 : PRL ($\mu\text{U/ml}$) bei den Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

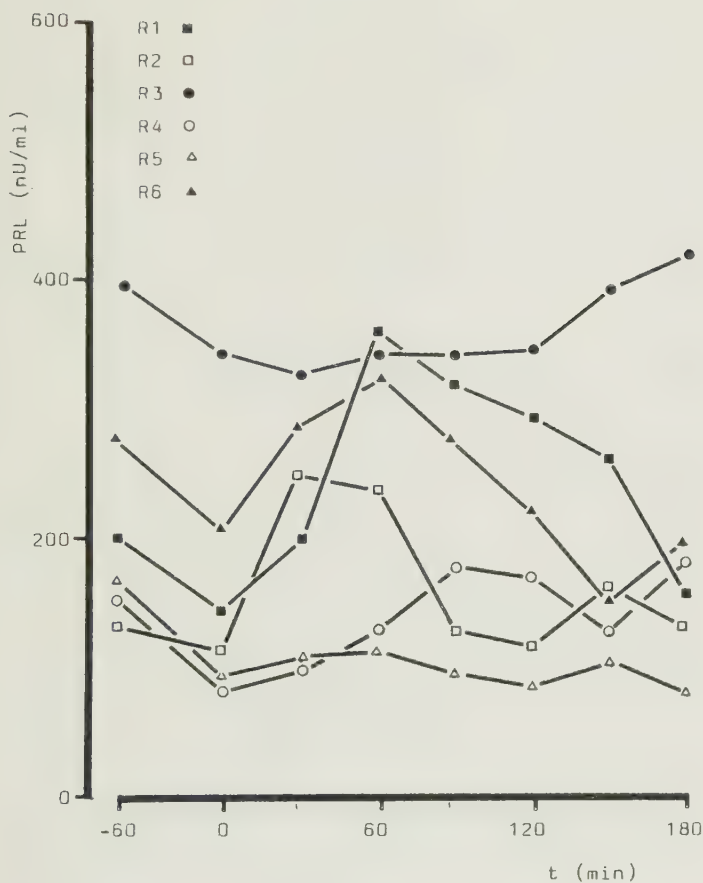


Abbildung 8: PRL (μ U/ml) bei den Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

	- 60	0	30	60	90	120	150	180
R1	190	97	74	180	176	118	150	203
R2	318	146	146	110	159	122	103	117
R3	360	348	346	337	794	557	574	768
R4	170	72	58	78	105	159	106	121
R5	133	82	66	54	65	142	124	121
R6	182	229	174	322	302	346	250	216
$\bar{x}$	225	162	144	180	267	240	218	258

Tabelle 3 : PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung
von Metoclozepam 30 mg p.o.

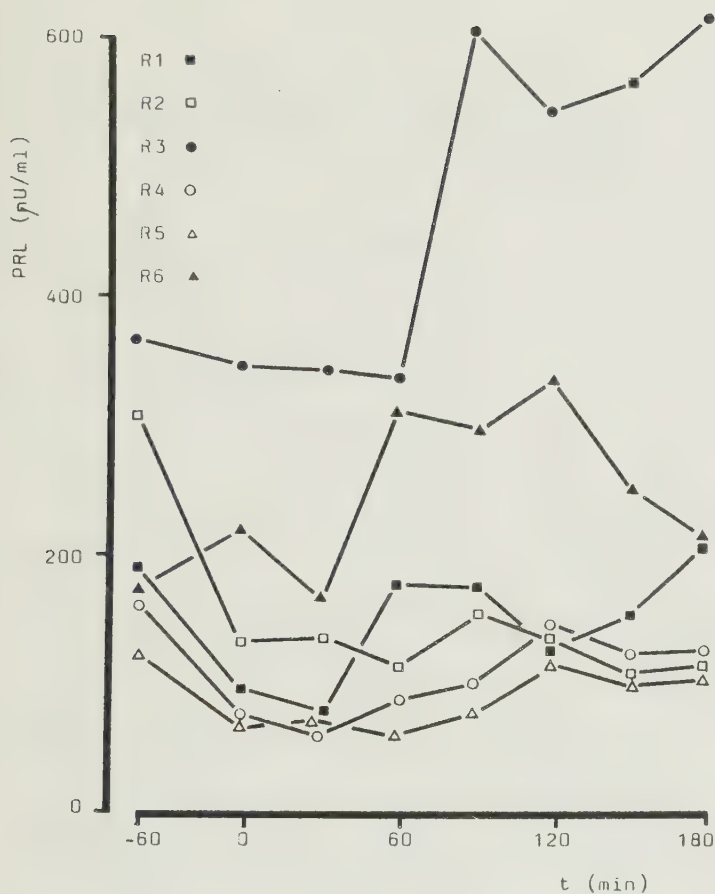


Abbildung 9: PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Metoclozepam 30mg p.o.

4. PRL-Mittelwertskurven nach Verabreichung von
Placebo i.v., Diazepam 10 mg i.v. und Metucla-
zepam 30 mg p.o.

Aus den in Abbildung (10) gezeigten Mittelwertskurven ist zu ersehen, daß bei allen drei Untersuchungen ein Abfall der PRL-Konzentration im Zeitraum von $t = -60$ bis $t = 0$ gemessen wurde. Bei Placebo i.v. und Metuclazepam 30 mg p.o. fällt die PRL-Konzentration bei $t = 30$ noch weiter ab, um dann zu einem Maximum bei $t = 90$ anzusteigen, wobei der Sekretionsanstieg bei Metuclazepam etwas deutlicher ist.

Bei Diazepam 10 mg i.v. beginnt offensichtlich schon kurz nach der Verumgabe eine, wenn auch mäßige PRL-Stimulation, deren Maximum schon bei $t = 60$ liegt. Bei $t = 180$ wurden bei allen drei Untersuchungen, nach einem kurzen negativen Kurvenverlauf in etwa die Sekretionswerte wie zu Versuchsbeginn ($t = -60$) erreicht.

t	Placebo	Diazepam 10 mg i.v.	Metuclo, 30 mg p.o.
- 60	189	233	225
0	147	167	162
30	133	213	144
60	143	258	180
90	196	226	267
120	138	207	240
150	156	206	218
180	170	202	258

Tabelle 10 : PRL $\bar{x}$ ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden R1 bis R6 nach Verabreichung von Placebo i.v., Diazepam 10 mg i.v und Metuclozepam 30 mg p.o.

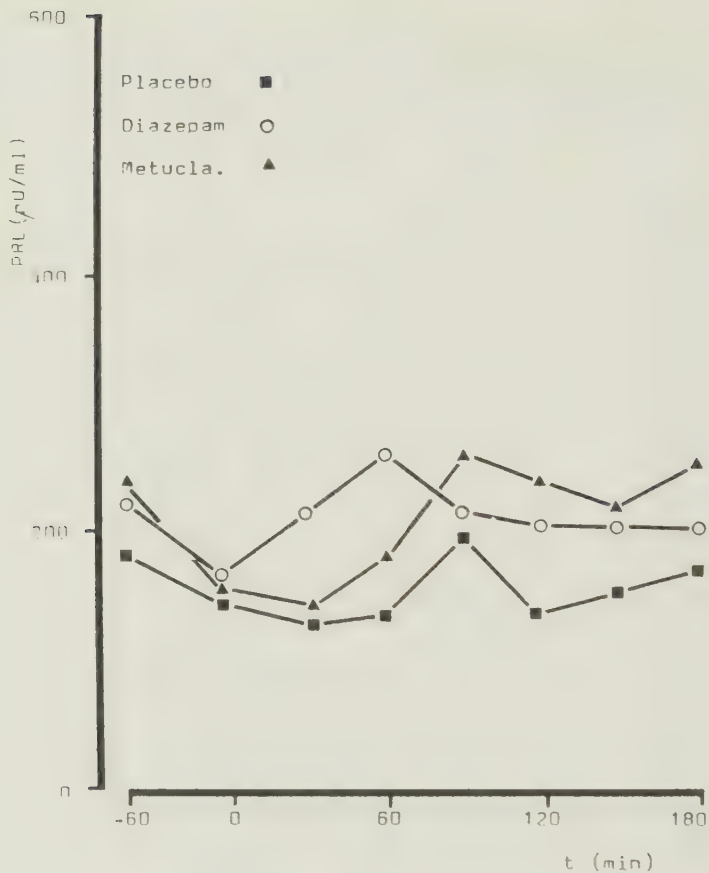


Abbildung 10: PRL $\bar{x}$ (μ U/ml) der Probanden

R 1 bis R6 nach Verabreichung von Placebo i.v.:

Diazepam 10 mg i.v. und Metuclozepam 30 mg p.o.

5. Vergleich der PRL-Sekretion nach Verabreichung,
von Placebo i.v., Diazepam 10 mg i.v. und
Metoclozepam 30 mg p.o.

Auch für diesen Vergleich wurden die Flächenintegrale unter den PRL-Sekretionskurven der einzelnen Probanden errechnet. Die so erhaltenen 3 Meßwertreihen wurden dann mit dem Friedmann-Test, einer Rangvarianzanalyse auf signifikante Abweichungen untersucht.

Dabei wird ein tabellierter Wert XR^2 mit dem Rechenwert verglichen:

$$\overset{*}{XR}^2 = \left[\frac{12}{nk(k+1)} \sum_{i=1}^k R_i^2 \right] - 3n(k+1)$$

Tabellenwert $XR^2(h;n;\alpha) = XR^2(3;6;0,05) = 7,0$

Rechenwert $\overset{*}{XR}^2(h;n;\alpha) = \overset{*}{XR}^2(3;6;0,05) = 3,0$

Da der errechnete Wert kleiner als der Tabellenwert ist, besteht zwischen den 3 Meßreihen kein Unterschied.

	Placebo	Diazepam 10 mg i.v.	Metuclozepam 30 mg p.o.
p1	21 710	48 140	24 360
p2	13 060	31 690	23 590
p3	53 150	65 180	37 600
p4	17 980	25 250	17 430
p5	35 470	17 820	16 150
p6	27 480	44 460	46 850

Tabelle 11 : PRL-Gesamtsekretion (Flächenintegrale $\mu\text{U/ml/min}$)
bei 6 Probanden nach Verabreichung von Placebo i.v.,
Diazepam 10 mg i.v. und Metuclozepam 30 mg p.o.

E DISKUSSION

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, führt die Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. nicht bei allen Probanden zu einer GH-Sekretion. Nur bei etwa der Hälfte der untersuchten gesunden jungen Männer kam es zu einem signifikanten GH-Sekretionsanstieg. Die Ergebnisse, der von Laakmann et al (1982) mit Benzodiazepinderivaten durchgeführten Untersuchungen konnten also durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden.

Wie eingangs dargestellt, sollte untersucht werden, ob bei der durch Diazepam ausgelösten GH-Sekretion noradrenerge Neurone beteiligt sind. Da durch die Verabreichung von Phentolamin - nach Peroutka et al (1977) ein selektiver NA-Rezeptorblocker - die diazepambedingte GH-Stimulation, wie gezeigt, signifikant gehemmt werden kann, muß auch eine Beteiligung noradrenerger Mechanismen diskutiert werden.

Auch die Untersuchungsergebnisse von Koulu et al (1980), wonach auch Pimozid den diazepaminduzierten GH-Anstieg signifikant hemmt, sind mit unseren Ergebnissen durchaus vereinbar, weil Pimozid kein selektiver Dopaminre-

zeptorblocker ist, sondern auch eine hohe Affinität zu NA- α -rezeptoren hat. (Peroutka et al 1977). Die pimozidbeeinflusste Hemmung des diazepaminduzierten GH-Anstiegs könnte demnach auch durch eine Blockade von NA- α -rezeptoren bewirkt werden, und die Annahme, daß dopaminerge Rezeptoren an dem diazepaminduzierten GH-Anstieg beteiligt sind muß hinterfragt werden.

Durch die Bestimmung der PRL-Hormonsekretion ergeben sich, wie wir glauben, weitere Hinweise für eine Beteiligung noradrenerger Neurone. Die von uns gemessenen PRL-Sekretionsspiegel nach Verabreichung von zwei Benzodiazepinderivaten zeigten zwar gegenüber Placebo eine Stimulationstendenz, die aber im Vergleich zur Hormonfreisetzung nach Neuroleptika nur minimal war. Dieser nicht signifikante PRL-Anstieg scheint eher auf einen Dopamin-antagonistischen, als auf einen Dopamin-agonistischen Effekt hinzuweisen.

F ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob bei dem diazepambedingten GH-Sekretionsanstieg, wie bisher angenommen, dopaminerge Neuronen beteiligt sind oder ob es auch Hinweise für eine theoretisch denkbare noradrenerge Reizübertragung gibt.

Dazu wurde die Wirkung von Phentolamin, einem post-synaptischen NA-Rezeptorenblocker, auf die diazepambedingte GH-Sekretion von sechs gesunden männlichen Probanden gemessen.

Die zusätzliche Verabreichung von 60 mg Phentolamin führte zu einer signifikanten Hemmung der durch Diazepam 10 mg i.v. induzierten GH-Sekretion, sodaß auch ein noradrenerger Wirkmechanismus diskutiert werden muß. Hier ist noch anzumerken, daß bei fünf von elf Probanden keine diazepambedingte GH-Sekretion gemessen werden konnte.

Da bei einer dopaminergen Reizübertragung eine deutliche PRL-Sekretion zu erwarten war, wurden die Prolaktinspiegel nach Verabreichung von zwei Benzodiazepinderivaten bestimmt. Wie sich zeigte, wird durch die Verabreichung von Benzodiazepinderivaten jedoch lediglich eine leichte PRL-Stimulation hervorgerufen,

die die Annahme eines 'agonistischen Effektes von Benzodiazepinderivaten auf Dopaminrezeptoren nicht unterstützt. Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung sprechen aber für einen noradrenergen Mechanismus.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS,R.L. (1966), Hypothalamic regulation of growth hormone secretion. Endocrinology 78, 605
2. AELLIG,W.H. (1976), Beta-adrenoceptor blocking activity and duration of action of pindolol and propandolol in healthy volunteers. Br.J. clin. Pharmacol. 3, 251-257
3. BESSER,G.M., Influence of amphetamines on plasma corticosteroid an growth hormone levels in man. Brit.med. J.29 (1969), 528
4. BISTI,S.,Pharmacological properties of inhibition in the cerebellar cortex. Expl.Brain 14, 24-37 (1971)
5. BLACKARD,W.C.,Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion. J.clin. Invest. 47 (1968), 1407

6. BOYD, A.E., LEBOVITZ, H.E., PFEIFFER, J.B. (1970),
Stimulation of growth hormone secretion by
L-Dopa. N.Engl.J.Med. 283, 1425-1429
7. BROWN, G.M., REICHLIN, S. (1972), Psychologic
and neural regulation of growth hormone secre-
tion. Psychosom.Med. 34, 45-61
8. BROWN, G.M., SEGGIE, J.A., CHAMERS, J.W.,
ETTIG, P.G. (1978). Psychoneuroendocrinology
and growth hormone: A review. Psychoneuro-
endocrinology 3, 131-153
9. BUNNEY, W.E.Jr., MURPHY, D.E. (1975), Strategies
for the systematic study of neurotransmitter
receptor function in man. In: Pre- and post-
synaptic receptors. Usdin, E., Bunney, W.E. (eds)
Marcel Decker inc. New York
10. CATT, K.J. (1970), Growth hormone. Lancet i,
933-939
11. CHASE, T.N., KATZ, J., KOPIN, I.I., Effect of
diazepam on fate of intracisternally injected

serotonin-¹⁴C. *Neuropharmacology* 9, 103-108 (1970)

12. COPSCHINSKI, G., HARTOG, M., EARLL, J. M., HAVEL, R. J.:
Effect of various blood sampling procedures on
serum levels of immunoreactive human growth
hormone. *Metabolism* 16, 402-409
13. CORRODI, H., FUXE, K., LIBRINK, P., OLSON, L.: (1971)
Minor tranquilizers, stress and central cate-
cholamine neurons. *Brain Res.* 29, 2
14. COSTA, E., GUIDOTTI, A., MAO, C. C., SURIA, A. (1975),
New concept on the mechanism of action of
benzodiazpines. *Life Sci* 17, 167-186
15. COX, G. M. (1940), Enumeration and construction
of balanced incomplete block configurations.
Ann. Math. Stat. 11, 72-85
16. CURTIS, D. R., LODGE, Central actions of beno-
diazepines. *Brain Res.* 118, 344-347 (1976)
17. CZERNIK, A., KLEESIEK, K., STEINMEYER, E. M., (1980)
Änderungen neuroendokriner Parameter
im Verlauf von Depressionen. *Nervenarzt* 51,
662-667

18. del Pozo, E., LANCRIANJAN, I. (1978), Clinical modifying the release of anterior pituitary hormones. Frontiers in Neuroendocrinology, W.F. GANONG and L. MARTINI (Eds), Vol. 5, pp. 207-247, Raven Press, New York
19. DAVID, H. A., HARTLEY, H. O. & PEARSON, E. S. (1954), The distribution of the ratio, in a single normal sample, of range to standard deviation Biometrika 41, 482-493
20. ECCLES, J. C., ITO, M., SZENTOGATHI, I., The cerebellum as a Neuronal Machine. Springer New York (1967)
21. FIORRETTI, P., MELIS, G. B., PAOLETTI, A. M., PARODI, G., CAMINITI, G., CORSINI, U., MARTINI, L., (1978) Gamma-amino-beta-hydroxy butyric acid stimulates prolactin and growth hormone release in normal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 1336-1340
22. FRIEDMANN, M., (1937), The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. J. Amer. Statist. Assoc. 32, 675-701

23. FUXE, K., HOKFELT, T., LJUNDAHL, A., AGNATI, L.
JOHANSSON, O., PERES de la MORA (1975), Evidence
for an inhibitory gabergic control of the meso-
limbic dopamine neurons: possibility of im-
proving treatment of schizophrenia by combined
treatment with neuroleptics and gabergic drugs.
Med.Biol. 53, 177
24. GÄHWIFER, B.H., (1976), Diazepam and chlordia-
zepoxide: powerful GABA antagonists in explants
of rat cerebellum. Brain Res. 107, 176
25. GODIN, Y., HEINER, L., MARK, J., MANDEL, P., (1969)
Effects of di-n-propylacetate an anticonvulsant
compound, on GABA metabolism. J.Neuroch. 16, 869
26. COMEZ-SANCHEZ, C., KAPLAN, N.M., (1972), Apparent
inadequacy of L-dopa stimulation as a clinical
test of growth hormone release. J.Clin.Endocr.
Metab. 34, 1105-1107
27. GRAHAM, J.R. (1967), Current therapeutics CCXXX-
Methysergide. Practitioner 198, 302-311

28. GRAY, J., (1977), Drug effects on fear and frustration: possible limbic site of action of minor tranquilizers. Handbook of Psychopharmacologie, Sect.II
29. HAEFELY, W., KULCSAR, A., MÖHLER, H., PIERI, L., POLC, P., SCHAFFNER, R., (1975), Possible involvement of GABA in central actions of benzodiazepines. In Costa E., Greengard (eds) Mechanism of Action of Benzodiazepines, New York Ravens Press 131
30. HALL, H., ÖGREN, S.-E., (1981), Effects of antidepressant drugs on different receptors in the rat brain. Europ.J.Pharmacol. 70, 393-407
31. HAVARD, C.W.H., SALHANDA, V.F., BIRD, R., GARDNER, R., (1972), The effect of diazepam on pituitary function in man. J.Endocr. 52, 79
32. HYTTTEL, J., (1982), Citalopram-Pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. Progr.Neuro-Psychopharmacol. & Biol.Psychiat. 6, 277-295

33. IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MORIMOTO, M., YAWATA, M.
(1971), Effect of Adrenergic-Blocking or Stimulating Agents on Plasma Growth Hormone, Immuno-reactive Insulin, and Blood Free Fatty Acid Levels in Man. J.Clin.Invest. 50, 1069-1079
34. IMMURA, H., NAKAI, Y., YOSHIMI, T., (1973), Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HPT) on growth hormone and ACTH release in man. J.Clin.Endocr. Metabolism 36, 204-206
35. KANGAS, L., PEKKARTINEN, A., SOURANDER, C., RAIJOLA, E.
A comparative gaschromatic study on absorption of diazepam tablets in man: Am.Clin.Res.Suppl. 5, 12
36. KOULU, M., LMMINTAUSTA, R., DAHLSTRÖM, S., (1979a)
Stimulatory effect of acute baclofen administration on human growth hormone secretion. J.Clin.Endocrinol.Metab. 48, 1038-1040
37. KOULU, M., LAMMINTAUSTA, R., KANGAS, L., DAHLSTRÖM, S., (1979b), The effect of methysergide, pimocide and sodium valproate on the diazepam-

stimulated growth hormone secretion in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48, 119-122

38. KOULU,M.,LAMMINTAUSTA,R.,DAHLSTRÖM,S.,(1980)
Effects of some Gamma-aminobutyric acid (GABA)-
ergic hormone secretion. J.Clin.Endocrinol.
Metab. 51. 124
39. LAAKMANN,G.,SCHUHMACHER,G.,BENKERT,O.,von
WERDER,K.,(1977), Stimulation of growth hor-
mone secretion by desimipramine and chlorimi-
pramine in man. J.Clin.Endocrinol.Metab. 44, 5,
1010-1013
40. LAAKMANN,G.,GUILLERY,T.,BENKERT,O.,EVERSMANN,T.,
(1979), Influence of nomifensine on growth
hormone, prolactin, luteinising hormone and
thyreotropin in healthy subjects and hyper-
prolactinaemic patients. Biolog.Psych.Today.
Proceedings of the II.World Congress on Biol.
Psychiatry, Barcelona,Spain. Obiols J.,Ballus,C.,
Gonzales Monclus,E., Pujol,J. (eds), pp 705-710
41. LAAKMANN,G.,(1980),Beeinflussung der Hypophysen-
vorderlappen-Hormon-Sekretion durch Antide-

pressiva bei gesunden Probanden, neurotisch
und endogen depressiven Patienten. Nervenarzt
51, 725-732

42. LAAKMANN,G.,SCHÖN,H.W.,WITTMANN,M., (1981)
Desimipramine and growth hormone secretion.
Lancet 31, 996
43. LAAKMANN,G.,TREUSCH,J.,SCHMAUSS,M.,SCHMITT,E.,
TREUSCH,U., (1982), Comparison of growth hor-
mone stimulation induced by desimipramine,
diazepam and metuclazepam in man. Psychoneuro-
endocrinology, Vol. 7, 2/3, pp 141-146
44. LAAKMANN,G.,SCHÖN,H.W.,BLASCHKE,D.,WITTMANN,M.,
(submitted for publication in Psychoendocrino-
logy). Dose-dependent growth hormone, prolactin
and cortisol stimulation after i.v. application
of desimipramine in humans.
45. LAL,S.,TOLIS,G.,MARTIN,J.B.,BROWN,G.M.,GUYDA,H.
(1975), Effect of clonidin on growth hormone,
prolactin, luteinising hormone, follicle-
stimulating hormone and thyroid stimulating

hormone in the serum of normal man. J.Clin.
Endocrinol.Metab. 41, 827-832

46. LANGER,G.,SACHAR,E.J.,HALPERN,F.S.,GRUEN,P.H.,
SOLOMON,M. (1977), The prolactin reponse to
neuroleptic drugs. A test of dopaminergic
blockade: Neuroendocrine studies in normal
man. J.Clin.Endocrinol.Metab. 45, 995-1002
47. LANGER,G.,HEINZE,G.,REIM,B.&MATUSSEK,N.(1976),
Reduced growth hormone responses to amphetamine
in "endogenous" depressive patients. Studies
in normal, reactive and endogenous depressive,
schizophrenic and chronic alcoholic subjects
Archs.gen.Psychiat. 33, 1471-1471
48. LANGER,G.,SACHAR,E.J.& HALPERN,F.S.(1978),
Effect of dopamine and neuroleptics on plasma
growth hormone and prolactin in normal men.
Psychoneuroendocrinology 3, 165-169
49. LEEBAW,W.F.,LEE,A.,WOLFF,P.D.. (1978), Dopa-
mine affects basal and augmented pituitary
hormone secretion.J.Clin.Enocr.Metab. 47,480-487

50. LIBRINK, P., CORRODI, H., FUXE, K., OLSON, L., (1973)
The effects of benzodiazepines, meprobamate
and barbiturates on central monamine neurons.
In Carattini, S., Mussini, E., Randall, L.O. (eds),
The Benzodiazepines New York Raven Press
203-223
51. MAGGI, A., U'PRICHARD, D.C., ENNA, S.J. (1980),
Differential effects of antidepressant treat-
ment on brain monoaminergic receptors. Eur.J.
Pharmacol. 61, 91-98
52. MARTIN, J.B., REICHLIN, S., BROWN, G.M. (1977),
Clinical Neuroendocrinology, Davis, Philadelphia
53. MASSARA, F., CAMANNI, F., (1972), Effect of va-
rious adrenergic receptor stimulating and
blocking agents on human growth hormone secre-
tion. J.Endocrinol. 54, 195-206
54. MATUSSEK, W., (1978), Neuroendokrinologische
Untersuchungen bei depressiven Syndromen.
Nervenarzt 49, 569-575

55. MATUSSEK,N.,ACKENHEIL,M.,HIPPIUS,H.,MÜLLER,F.,
SCHRÖDER,H.,SCHULTES,H.,WASILEWSKI,B.,(1980),
Effect of clonidine on growth hormone release
in psychiatric patients and controls.
Psychiatry Research 2, 25-36
56. MICHAELIS,J. (1971), Schwellenwerte des Fried-
mann-Tests.Biometr.Zeitschrift 13, 118-129
57. MOORE,G.H., (1941), A significance test for
time series analysis. J.Amer.Statist.Assoc.
36, 401-409
58. MUELLER,P.S., HENNINGER,G.R. & MC DONALD,R.K.,
(1969), Insulin tolerance test in depression
Archs.gen.Psychiat. 21, 587-594
59. PARKER,D.C.,ROSSMAN,L.G., (1974), Sleep cycle
and human growth hormone, prolactin and lu-
teinising hormone: Advances in Human Growth
Hormone Research. Raiti,S.(eds).DHEW Publ.
No.(NIH) 74-612, 294-312
60. PEARSON,E.S.,STEPHENS,M.A. (1964), The ratio

of range to standard deviation in the same
normale sample. Biometrika 51, 484-487

61. PEROUTKA, S.J., U'PRICHARD, D.C., GREENBERG, D.A.,
SNYDER, S.H. (1977), Neuroleptic drug inter-
actions with norpinephrine alpha receptor
binding sites in rat brain.
Neuropharmacology 16, 549
62. QUABBE, H.J., SCHILLING, E., HELGE, H. (1966),
Pattern of Growth Hormone Secretion During
a 24 Hour Fast in Normal Adults. J.Clin.Endocr.
Metab. 26, 1173-1177
63. QUABBE, H.J., (1977), Chronobiology of growth
hormone secretion. Chronobiologia Vol.IV 3,
216-246
64. SACHAR, E.J., FINKELSTEIN, J., HELLMAN, L. (1971),
Growth hormone response in depressive illness.
Archs.gen.Psychiatry 25, 263-270
65. SACHS, L. (1978) Angewandte Statistik, Springer
Verlag

66. SASSIN, J.F., PARKER, D.C., JOHNSON, L.C., ROSSMAN, L.G., MACE, J.W., GOTLIN, R.W. (1969a). Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sleep; preliminary study. *Life Sci.* 8, 1293-1307
67. SASSIN, J.F., PARKER, D.C., MACE, J.W., GOTLIN, R.W., JOHNSON, L.C., ROSSMAN, L.G., (1969b). Human growth hormone release: relation to slow wave sleep and sleepwaking cycles. *Science* 165, 513-515
68. SAWA, Y., ODO, S., NAKASAWA, T. (1982). Growth hormone secretion by tricyclic and non-tricyclic antidepressants in healthy volunteers and depressives. In: LANGER, S.Z., TAKAHASHI, R., SEGAWA, T., BRILEY, M., (eds) *New Vistas in Depression*. Pergamon Press, New York, pp 309-315
69. SIMPSON, G.M. (1956). *Principals and technics of applied mathematics* Freedman, B., Wiley New York
70. SYVÄLATI, E.K.G., KANTO, J.H. (1975). Serum growth hormone, serum immunoreactive insulin and blood

- glucose response to oral and intravenous diazepam in man. *Int.J.Clin.Parmacol.* 12, 74-82
71. STEINER, F.A. and FELIX, D. (1976), Antagonistic effects of GABA and benzodiazepines on vestibular and cerebellar neurons. *Nature, Lond.* 260, 346-347
72. STOKES, J.A., (1972), Effects of dizepam growth hormone release during sleep. *Sleep Res.* 1, 190
73. TAKAHARA, J., YUNOKI, S., YAKUSHIJI, W., YAMAUCHI, J., YAMANE, Y., OFUJU, T. (1977), Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 44, 1014
74. TAKAHARA, J., YUNOKI, S., YAKUSHIJI, W., YAMAUCHI, J., HOSOGI, H., OFUJI, T. (1980), Stimulatory effects of gamma-aminohydroxybutyric (GABOB) on growth hormone, prolactin and cortisol release in man. *Horm. Metab. Res.* 12, 31
75. TAKAHASHI, J., KIPNIS, D.M., DAUCHADAY, W.H. (1969) Growth hormone during secretion during sleep. *J.Clin.Invert.* 47, 2079-2090

76. TAMMINGA, C.A., CRAYTON, J.W., CHASE, T.N., (1978)
GABA agonist therapy in schizophrenia. Am.J.
Psychiatry 135, 746
77. TAYLOR, K.M., LAVERTY, R., (1969), The effect of
chlordiazepoxide, diazepam and nitrazepam on
catecholamine metabolism in regions of the
rat brain. Eur.J.Pharmacol. 8, 296-301
78. WALLIS, W.A., Rough-and-ready statistical test.
Industrial Quality Control 8(1952), 5, 35-40
79. WIRZ-JUSTICE, A., PUHRINGER, K., LACOSTE, V., CRAW,
P., GASTPAR, M. (1976), Intravenous L-5-hydroxy-
tryptophan in normal subjects: an interdisci-
plinary precursor loading study. Pharmaco-
psychiat.Neuropsychopharm.(Stutt:) 9, 277-298
80. ZBINDEN, G., Pharmacology of benzodiazepines:
laboratory and clinical correlations. Adv.
Pharmacol. 5, 213-291 (1967).

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

D	=	Diazepam
DA	=	Dopamin
DMI	=	Desimipramin
GABA	=	Gamma-amino-buturic-acid
GH	=	Wachstumshormon
5-HT	=	Serotonin
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
Metu	=	Metuclazepam
NA	=	Noradrenalin
Plac	=	Placebo
PTL	=	Prolaktin

LEBENS LAUF

Ulrike Volke-Treusch, geb. Volke

geb. am 15.3.1951 in Konstanz

Vater : Ernst Volke, Musiker

Mutter : Annelies Volke, Kinderärztin

Schulbildung	57-63	Volksschule in Konstanz und Mittenwald
Berufsausbildung	63-67	Realschule in Garmisch-Pa. Mittlere Reife
Berufstätigkeit	67-70	Sprachenschule München Dipl. f. Englisch
	70-71	Alliance Francaise Paris Dipl. f. Französisch
	71-72	Übersetzerstätigkeit
	72-74	Abendgymnasium Kassel Allgem.Hochschulreife
Studium	75-82	LMU München Humanmedizin Approbation

Verheiratet seit 1979, drei Töchter

